

(110) Numbers of the publication
 (110) Numbers of the publication
 (140) Dates of the publication 1995.04.20 R
 (190) Countries of the publication 50
 (210) Registration numbers of the application
 (220) Dates of application 1991.07.04
 (460) Dates of the publication of the formula of the Invention 19
 (516) Numbers of edition МПК 6
 (511) Basic indexes МПК A61K38/21
 The name METHOD FOR REHABILITATION OF PATIENTS
 HAVING RADIATION AFFECTION
 (711) Names of the applicant Nauchno-issledovatel'skij institut ehpidemiologii
 i mikrobiologii im. N.F.Gamalei (RU)
 (711) Names of the applicant Institut biofiziki (RU)
 (711) Names of the applicant Institut mikrobiologii i virusologii AN Ukrayny
 (UA)
 (711) Names of the applicant Moskovskij oblastnoj nauchno-issledovatel'skij
 institut akusherstva i ginekologii (RU)
 (711) Names of the applicant Moskovskij meditsinskij stomatologicheskij
 institut im. N.A. Semashko (RU)
 (711) Names of the applicant Nauchno-proizvodstvennyj tsentr meditsinskoj
 biotekhnologii (RU)
 (721) Names of the Inventor Kuznetsov Vladimir Pavlovich [RU]
 (721) Names of the inventor Beljaev Dmitrij L'vovich [RU]
 (721) Names of the inventor Babajants Alla Artemovna [RU]
 (721) Names of the inventor Gritsenko Lidija Ivanovna [RU]
 (721) Names of the inventor Khatuntseva Natalija Vladimirovna [RU]
 (721) Names of the inventor Frolova Irina Sergeevna [RU]
 (721) Names of the inventor Khusainov Robert Mukharovich [RU]
 (721) Names of the inventor Zueva Larisa Alekseevna [RU]
 (721) Names of the inventor Ivanov Aleksandr Aleksandrovich [RU]
 (721) Names of the inventor Gutsenko Konstantin Konstantinovich [RU]
 (721) Names of the inventor Ulanova Alla Mikhajlovna [RU]
 (721) Names of the inventor Spivak Nikolaj Jakovlevich [UA]
 (721) Names of the inventor Fil'chakov Igor ' Viktorovich [UA]
 (721) Names of the inventor Jakovleva Natalija Ivanovna [RU]
 (721) Names of the inventor Korobkova Ljubov ' Ivanovna [RU]
 (721) Names of the inventor Khodarev Nikolaj Nikolaevich [RU]
 (721) Names of the inventor Chupyrina Inna Vasil'evna [RU]
 (731) Names патентообладателя
 (731) Names патентообладателя Na
 In

№2033180. Abstract

FIELD: medicine. SUBSTANCE: Intramuscular injection of leukin
 interferone is carried out. Proposed method have been used for patients having I
 and II stage of radiation sickness, for patients having vegetovascular dystonia
 caused by irradiation and for oncologic patients treated by radiation therapy.
 EFFECT: decreases period of rehabilitation, decreases complications. 3 dwg, 11
 tbl



(19) RU

(11) 2033180

(13) С1

(51) 6 А 61 К 38/21

Комитет Российской Федерации
по патентам и товарным знакам

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Российской Федерации

(21) 5006385/14

(22) 0407.91

(46) 2004.95 Бюл. № 11

(71) Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (RU); Институт биофизики (RU); Институт микробиологии и вирусологии АН Украины (UA); Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (RU); Московский медицинский стоматологический институт им. Н.А. Семашко (RU); Научно-производственный центр медицинской биотехнологии (RU)

(72) Кузнецов Владимир Павлович (RU); Беляев Дмитрий Ильевич (RU); Бабаев Альбер Артемович (RU); Гриценко Лидия Ивановна (RU); Хатунчена Наталья Владимировна (RU); Фролова Ирина Сергеевна (RU); Хусаинов Роберт Мухарович (RU); Зуева Париса Алексеевна (RU); Иванов Александр Александрович (RU); Гуценко Константин Константинович (RU); Уланова Алла Михайловна (RU); Сливак Николай Яковлевич (UA); Ожильчаков Игорь Викторович (UA); Яковлева Наталья Ивановна (RU); Коробкова Любовь

2

Ивановна (RU); Ходарев Николай Николаевич (RU); Чуприкія Інна Васильевна (RU)

(73) Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (RU); Институт микробиологии и вирусологии АН Украины (UA)

(58) Проблемы радиационной медицины. Киев. 1989 с. 173-178.

(54) СПОСОБ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ЛУЧЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к профилактике и лечению лучевой болезни. Цель изобретения - сокращение сроков реабилитации и сокращение осложнений, что достигается применением пейлонферона (ЛФ) для инъекций внутримышечно. Эффективность ЛФ в реабилитации лучевых поражений была проверена в опытах на обезьянах, на людях после лучевой болезни I и II степени и вегетососудистой дистонии после облучения на онкологических больных с курсом лучевой терапии; на людях, проживающих в зонах с повышенным уровнем радиации. З ил. 11 табл.

RU 2033180 С1

Изобретение относится к медицине, в частности к профилактике и лечению лучевой болезни.

Известен способ реабилитации лучевых поражений путем применения Т-активина.

Однако Т-активин не оказывает существенного влияния на сроки восстановления гемопоэтических и иммунокомпетентных клеток. Т-активин повышает только их функциональную активность.

Наиболее близким по техническому решению и достижению положительного эффекта к предлагаемому способу является способ реабилитации путем применения рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (РГМКСФ) после облучения.

Однако облучение обезьян проводили с экранированием костного мозга, что не ведет к поражению костного мозга, отвечающего за кроветворные клетки. У обезьян, леченных РГМКСФ, кроветворение восстанавливается на 4-7 дней раньше, чем у контрольных, однако применение РГМКСФ не влияло на исчезновение лимфо- и лейкопении.

Целью изобретения является сокращение сроков реабилитации и снижениесложнений.

Поставленная цель достигается применением препарата лейкиферона (ЛФ) для инъекций.

ЛФ - оригинальный препарат, полученный в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР и выпускается в сухом виде. Лекарственная форма в выпулке содержит 10000 МЕ интерферона- α (ИФ- α), интерлейкин 1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО), макрофаг-гибирующий фактор (МИФ) и лейкоцит-гибирующий фактор (ЛИФ).

Эффективность ЛФ была подтверждена в опытах на обезьянах с лучевой болезнью, на людях после лучевой болезни I и II степени и вагетосудистой дистонией после облучения; на онкологических больных с курсами лучевой терапии; на людях проживающих в зонах с повышенным уровнем радиации.

Пример 1. Влияние ЛФ на течение лучевой болезни у обезьян.

Обезьяны с массой тела 2,1-2,2 кг облучают на аппаратуре ИГУР квантами 137 CS в дозе 150 рад при мощности 168 рад/мин. Внутримышечное введение препарата ЛФ начинают через 24 ч после облучения. Курс лечения составляет 9 инъекций препарата на 1,3,5,8,12,14,21,28,35 сутки после облучения в дозе 10000 МЕ. Затем определяют способность ЛФ влиять на динамику разви-

тия лучевого поражения и восстановления, а именно количество лейкоцитов в венозной крови; влияние ЛФ на восстановление количества клеток красной крови, в частности количества ретикулоцитов в венозной крови; влияние ЛФ на динамику иммунологических показателей - на количество кожной микрофлоры; процент и абсолютное количество Т-лимфоцитов и Т-активных лимфоцитов; влияние ЛФ на восстановление систем иммунитета, в частности способность лейкоцитов крови вырабатывать интерферон- α (ИРЛ- α) и интерферон- γ (ИРЛ- γ) на специфические индукторы (ИРЛ- α - вирус болезни Нью-Касла; ИРЛ- γ - стафилококковый энтеротоксин А); изменение активности Са/Mg - зависимой эндонуклеазы (СМЭ) макрофаг-гибирующих клеток крови. Определение проводили по общепринятым методикам.

Полученные данные представлены в табл. 1-4.

Контрольных обезьян с массой тела 2,0-2,4 кг подвергают аналогичному облучению, но лечение ЛФ не проводят. Животных наблюдают 43 сут, проводят все те же исследования, что и у опытных.

Количество лейкоцитов в венозной крови у обезьян, леченных ЛФ, на всем протяжении эксперимента выше, чем у контрольных животных в среднем на 40%, а на 22-24 дни более чем в два раза.

Количество ретикулоцитов в крови у обезьян, леченных ЛФ, на всем протяжении эксперимента выше, чем у контрольных животных в 2,7-5,5 раза, что свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата на эритропозз после воздействия ионизирующего облучения.

Количество кожной микрофлоры определяют в области паха правого бедра. Уровень микробов аутсфлоры на коже у обезьян, получивших ЛФ, ниже по сравнению с контрольными обезьянами.

Максимальное снижение процентного содержания Т-лимфоцитов наблюдают с 9 по 15 день, и оно было одинаковым у опытных и контрольных животных.

Абсолютное количество Т-лимфоцитов и Т-активных лимфоцитов на протяжении всего опыта превышало показатели контрольного животного, а с 9 по 22 день было значительно больше у животного, получившего ЛФ.

Венозную кровь с гепарином используют для постановки ИРЛ- α и ИРЛ- γ . Начиная с 9 дня и до конца опыта показатели ИРЛ- α и ИРЛ- γ у опытного животного превышают в 4 раза показатели у контрольной обезьяны. Наибольшее снижение показате-

лей ИРЛ-у наблюдают со 2 по 4 день после облучения, особенно выраженное у контрольного животного.

У обезьян, получивших ЛФ, показатели по ИРЛ- α нормализуются к 15 дню, по ИРЛ-у - к 9 дню, а у контрольных даже к концу опыта на 39 день не наступает полной нормализации. Это свидетельствует о благоприятном влиянии ЛФ на динамику ИРЛ- α и ИРЛ-у с лейкоцитами венозной крови.

Влияние ЛФ на восстановление систем иммунитета определяют, в частности, по изменению активности Ca/Mg-зависимой эндонуклеазы (СМЭ) мононуклеарных клеток крови. Используют в качестве маркера фермент, являющийся Ca/Mg-зависимой эндонуклеазной клеточных ядер лимфоцитов, повышающий свою активность при первичном действии радиации на организм, а также при действии интерферона - α и снижающий активность при размножении лимфопролиферативных заболеваний, определяемый посредством выделения клеточных ядер, их инкубации в условиях активации СМЭ, последующим разделением продуктов деградации эндогенной ДНК с помощью электрофореза, фотографирования и денситометрии гелей и определении активности эндонуклеолиза согласно формуле

$$I = \frac{A_0 - A}{A_0} \times 100$$

где I - активность эндонуклеолиза;

A_0 - отношение ширины пика на высоте 2/3 амплитуды к 1/3 амплитуды для неинкубированных ядер;

A - то же, для инкубированных ядер в течение 1,5 ч.

Показатели активности СМЭ у животных, которые получали ЛФ после облучения, возрастают с 10 сут и к 30 дню превышают показатели более чем в 16 раз. У контрольных животных показатели активности СМЭ начинают возрастать с 7 дня и к 30 дню превышают исходные показатели лишь в 6 раз.

Таким образом, терапия ЛФ повышает активность внутриядерной Ca/Mg-зависимой эндонуклеазы, что отражает улучшение иммунологического статуса лимфоцитов.

Таким образом, все проведенные исследования свидетельствуют о значительном иммуностимулирующем влиянии ЛФ и его активирующем действии на гематологические показатели у облученных обезьян.

Пример 2. Через год после радиационного воздействия обследовали 98 человек, из которых 38 перенесли острую лучевую болезнь (ОЛБ) 1 ст. (1-1,2 Гр). 20-

ОЛБ II ст. (1,5-2 Гр), 40 - вегетососудистую дистонию (ВСД) после воздействия ионизирующего облучения в дозе от 0,5 до 1,0 Гр (все больные в возрасте от 22 до 42 лет, мужчины).

Контрольную группу составили 26 здоровых людей того же возраста и пола, 17 человек получили ЛФ, II - Т-активин. У всех наблюдавшихся определяли процентное и абсолютное содержание лимфоцитов, интерфероновую реакцию лимфоцитов крови и функциональную активность фагоцитов крови. Лимфоциты периферической крови больных выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho = 1,077 \text{ г}/\text{см}^3$) и в реакции розеткообразования с зритроцитами барана по общепринятой методике определяли содержание Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов. Для идентификации лимфоцитов с супрессорной и хеллерной функцией применяли метод, основанный на разной чувствительности этих клеток к обработке теофиллином. Интерфероновую реакцию лейкоцитов крови проводили используя в качестве индукторов интерферона вирус болезни Ньюкастла (шт. Н (индуктор интерферон- α I типа) и конканавалин А (Sigma) - индуктор интерферона II типа. Функциональную активность фагоцитов крови (выделенные чистые популяции нейтрофильных гранулоцитов проводили, определяя показатели поглощения и бактерицидной активности) в качестве тест-культуры использовали *Staphylococcus aureus* (шт. № 40209) по уровню кислородзависимого метаболизма в НСТ тесте.

Иммунокорригирующую терапию проводили ЛФ (10.000 МЕ) в/м через 72 ч три раза. Т-активин применяли согласно инструкции. У всех больных, которым вводили иммуномодуляторы определяли показатели иммунореактивности до и после лечения.

Проведенные исследования показали, что в зависимости от степени радиационного воздействия у всех больных наблюдали снижение по сравнению со здоровыми лицами абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов периферической крови. При этом в наибольшей степени эти изменения отмечаются в группе больных, перенесших ОЛБ II степени, что, по-видимому, объективно отражает степень поражения организма. Наиболее выраженные изменения обнаружены в содержании теофиллин-чувствительных Т-лимфоцитов, уровень которых по сравнению с показателями у здоровых лиц в несколько раз меньше. Следует также обратить внимание на то, что у обследованной группы больных с ВСД сечение уровней Т-лимфоцитов и их субпопу-

ляций было в той же степени, что и у больных, перенесших ОЛБ I ст. Данные приведены на фиг. 1, где данные следующие обозначения: Л - лейкоциты, Тоб - Т-лимфоциты, обратящие розетки с эритроцитами барана, Та - Т-активные лимфоциты, образующие розетки с эритроцитами барана, Т_Ф - Т-лимфоциты теофиллин резистентные, Т_Ч - Т-лимфоциты теофиллин чувствительные.

При определении показателей ИРЛ у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, установлено снижение в 2-2,5 раза способности продуцировать интерферон клетками организма больных, особенно у лиц с ОЛБ II степени (фиг.2). Следует обратить внимание на значительное угнетение способности клеток продуцировать интерферон II типа (так называемого "иммунного" интерферона (ИФ-γ), основная роль которого в организме - иммуномодулирующее действие.

Как следует из полученных данных (фиг.3), во всех группах больных отмечали статистически значимое по сравнению с контролем снижение поглотительной способности фагоцитов.

Исходя из того, что у больных отмечали снижение показателей активности Т-системы иммунитета и функциональной активности других клеток крови, в дальнейшем изучили возможность коррекции выявленных нарушений с помощью ЛФ или Т-активина, взятого для сравнения из группы больных с ОЛБ I. Из данных табл.5 видно, что терапия ЛФ приводила к нормализации количества тромбоцитов, лейкоцитов, Тоб-щих лимфоцитов и чувствительных к теофиллину Т-лимфоцитов (в основном лимфоциты с супрессорной функцией) увеличивалось до уровня контроля (здоровые лица). Применение Т-активина не обеспечивало нормализации количества тромбоцитов, лейкоцитов и чувствительных к теофиллину Т-лимфоцитов.

Показатели фагоцитарной активности свидетельствуют о выраженному положительном влиянии ЛФ на активность нейтрофилов больных ОЛБ-1. Применение Т-активина не оказывало положительного влияния на эти показатели (табл.6).

Далее представлены примеры по влиянию ЛФ на осложненное течение последствий воздействия ионизирующего излучения.

Пример 3. Больной Т., 25 лет, ВСД (вегетососудистая дистония) на фоне перенесенной лучевой травмы. Заболел остро 8.06.86. Резко повысилась температура до 39,8° С. Появилась гиодермия на руках и

ногах, кровоизлияния на конечностях. Язык обложен, понос, кожные покровы влажные, бледные. Пульс 122, дыхание 24 в мин, АД - 100/60; 15, 16, 17.06 - температура 40,2 - 40,7° С. Из крови высеян золотистый стафилококк, устойчив к пенициллину, ампициллину, полимиксину, ристомицину, слабо чувствителен к тетрациклину, левомицетину, стрептомицину, гентамицину. Заключение лечащего врача - сепсис, септический миокардит, перикардит, васкулит легочных сосудов, тромбоинфарктная пневмония с абсцедированием. Лечение гентамицином 240 мг/сут., левомицетином, нистатином (500х4), клофоран 4 г в в/в. введение альбумина, гемодез, УФО крови, антистафилококковый гамма глобулин не привели к улучшению. С 17.06 в схему лечения включен лейкинферон, который трижды вводили внутримышечно в дозе 10000 МЕ с интервалами между введениями 48 ч. Через сутки после первого введения лейкинферона (18.06) температура понизилась до 37,6° С, а затем 19.06 - до 36,5° С. СОЭ до введения лейкинферона - 40, через 14 дней после начала интерферонотерапии - 19. До введения лейкинферона, в ходе лечения и через 14 дней после начала курса интерферонотерапии проводились иммунологические исследования, свидетельствующие о восстановлении показателей иммунобиологической реактивности организма (табл.7). 30.06 выписан для санаторного лечения.

Пример 4. Больной П., 23 года, больница № 25. Диагноз: лучевая травма (ОЛБ - 1). Общее состояние больного удовлетворительное. Температура тела 36,8° С. АД - 120/80 пульс 86. Трахеит. Органы пищеварения и кожные покровы в норме. Тромбоциты - 135, лейкоциты - 3,1.

С 8.06 применили лейкинферон по общей схеме - 3 инъекции по 10.000 МЕ на курс с интервалом между введениями 48 ч. До лечения и через 14 дней после начала интерферонотерапии определены показатели иммунологической реактивности организма (табл.7). Как следует из полученных данных, показатели иммунной системы организма больного и гематологические показатели имели тенденцию к нормализации. Улучшилось общее состояние.

Пример 5. Больной С., 28 лет, больница № 25, поступил 15.05.86. На фоне лучевой травмы (ОЛБ - 2) разлитие острой, тяжелой пневмонии с множественными геморрагиями. Проводимое патогенетическое лечение не давало положительных сдвигов в клиническом течении пневмонии. С 5.06.86 больной переведен в асептический бокс, состояние тяжелое, температура 39,2° С. С

10.06.86 г. в схему лечения включили лейкинферон (10000 МЕ/инъекцию), который вводили с интервалом 48 ч между инъекциями (3 инъекции на курс). После второй инъекции больному стало значительно лучше, температура снизилась до нормальной, снизились аускультативные проявления, которые после интерферон-терапии начали нормализоваться. Особенно следует отметить рост тромбоцитов. Одновременно до и после введения лейкинферона определяли иммунобиологические показатели организма (табл.7).

03.07.86 г. больной переведен на санаторное лечение.

Важно отметить, что при всех формах лучевой болезни ЛФ стимулировал показатели фагоцитоза, повышал резервные возможности фагоцитов, увеличивал или нормализовал количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций.

Выраженный иммунокорригирующий и иммуностимулирующий эффект ЛФ способствовал и быстрому извлечению тяжелых инфекционных осложнений у больных, получивших дозу ионизирующих излучений до 2 Гр.

Пример б. Больная Е., 30 лет, проживала во II зоне (15-40 кюри на km^2) на протяжении 4 лет. Диагноз: хронический 30 пиелонефрит, часто общая слабость, недомогание, субфибрильная температура.

Больная Т., 27 лет, проживала во II зоне на протяжении 4 лет. Диагноз: хронический бронхит, часто общая слабость, недомогание, субфибрильная температура, частые ОРВИ.

Больные получали ЛФ в/м по 10.000 МЕ три раза через 72 ч.

Всего из обследованных 23 больных 11 проживающих в этой зоне получали ЛФ.

Данные представлены в табл.8. У больных, получавших ЛФ, отмечают снижение титров R-белков, количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), тенденцию к увеличению количества лейкоцитов и сывороточных иммуноглобулинов, улучшалось общее состояние, исчезало чувство слабости и недомогания, прекратился субфибрилитет.

Пример 7. Обследовали родильниц, проживающих во II зоне на протяжении 4 лет.

Родильницы К., 26 лет, М., 28 лет, и П., 21 лет получали ЛФ в/м 10.000 МЕ сразу после родов и через 48 ч.

Родильницы Ж., 20 лет и Т., 27 лет ЛФ не получали. Кровь исследовали в день родов и на 5-й день после родов. Данные приведены в табл.9. ЛФ благоприятно и нормализующе влияет на содержание R-белков и ЦИК, повышает активность системы комплемента.

5 В то время как у родильниц, не получавших ЛФ, наблюдают выраженную нестабильность в динамике тех же показателей сниженную способность к образованию ЦИК при высокой активности R-белков.

Пример 8. Влияние ЛФ на онкологических больных с курсами лучевой терапии.

Больная А., 65 лет., больная К., 69 лет и больная Я., 60 лет.

10 Диагноз: рак молочной железы II б – III б стадии. Лучевая терапия проводилась курсом дистанционной гаммтерапии на аппарате АГАТ – Р с кобальтовым источником излучения методом обычного фракционирования на опухоль и зоны регионарного метастазирования, ежедневно 5 раз в неделю на протяжении 32 дней. Разовая доза 2 Гр. Суммарная доза составила 44 Гр.

15 Больная А., 65 лет получала ЛФ 10000 МЕ в/м за 7 и 3 дня до начала лучевой терапии и 2 раза в неделю на протяжении всего курса облучения. Всего на курс больная получила 10 инъекций ЛФ.

20 Больная К., 69 лет и больная Я., 60 лет 25 ЛФ не получали.

У всех трех больных проверяют количество лейкоцитов, процентное и абсолютное содержание лимфоцитов до облучения, все в середине курса после получения дозы в 22 Гр и в конце курса. Данные представлены в табл.10.

30 У больной, получавшей ЛФ, не отмечалось снижения лимфоцитов и лейкоцитов, в то время как у больных, не получавших ЛФ, в середине курса лучевой терапии наблюдалось значительное снижение количества лейкоцитов, а также лимфоцитов как процентное, так и абсолютное по сравнению с исходными данными.

35 40 Таким образом, ЛФ оказывает благоприятное влияние на показатели белой крови: количество лейкоцитов и лимфоцитов в процессе курса лучевой терапии.

45 Пример 9. Влияние ЛФ на процессы репарации у онкологических больных после курса лучевой терапии.

Больная Ж., 52 года и больная К., 58 лет. Диагноз: рак молочной железы III стадии.

50 После курса лучевой терапии в 10 и 42 Гр соответственно больным была произведена радикальная операция мастэктомии по Холстлеру.

55 Больная Ж., 52 года, за сутки до операции и на 2-й и 5-й дни в послеоперационный период получала ЛФ по 2 мл в/м – всего 3 инъекции препарата.

В послеоперационном периоде у этой больной не отмечено повышения температуры, лимфосеи и нагноения швов – в послеоперационном периоде Заживление раны

произошло первичным натяжением, швы сняты на 10 сут. Длительность послеоперационной реабилитации составила 14 дней.

Больная К., 58 лет, не получала ЛФ. Заживление раны произошло позже, после нагноения и заживления вторичным натяжением, швы сняты на 24 день. Длительно сохранялась лимфорея до 30 дней. Длительность послеоперационной реабилитации составила 40 дней.

Средние данные по 10 больным, получавшим ЛФ, и 15 больных, не леченных им, представлены в табл. 11.

Представленные наблюдения позволяют считать, что ЛФ являются лучшим из известных средств для коррекции гематологических и иммунологических нарушений у людей и животных, подвергшихся действию ионизирующих излучений, а также для лечения инфекционных тяжелых больных, имевших контакт с радиоактивными веществами и страдающих лучевой болезнью, и предупреждения развития инфекционных осложнений и прямых осложнений от воздействия ионизирующих излучений или лучевой терапии.

Таблица 1

Изменение количества лейкоцитов, ретикулоцитов в крови и колоний микроорганизмов аутофлоры кожи у обезьян при лечении ЛФ и без ЛФ

Время обследования, сут.	Кол-во лейкоцитов, тысячи клетов в 1 мкл		Кол-во ретикулоцитов, %		Кол-во колоний микроорганизмов аутофлоры кожи, ед.	
	обезьяна, лечен.ЛФ	обезьяна, без ЛФ	обезьяна, лечен.ЛФ	обезьяна, без ЛФ	обезьяна, лечен.ЛФ	обезьяна, без ЛФ
До облучения	11,6	11,5	7,0	11,0	137,0	18,0
После облучения						
1	-	-	16	12	-	-
2	6,0	4,0	18	13	-	-
4	8,5	3,5	8	8	-	-
6	4,1	2,4	21	6	73	4
9	6,1	4,2	34	0	77	2
13	6,8	4,5	84	31	120	0
15	10,5	4,8	48	12	120	8
18	6,8	3,7	72	21	100	14
22	8,7	3,2	78	14	78	250
23	7,8	2,7	-	-	-	-
24	9,0	3,1	53	12	68	500
30	3,9	3,1	59	13	47	500
32	4,2	2,4	-	-	-	-
37	9,1	-	157	40	0	450
39	9,8	5,0	59	62	40	больше 1000
43	7,8	7,2	156	58	2	сплошной рост

Таблица 2

Изменение абсолютных количеств Т и Т-активных лимфоцитов в крови у обезьян при лечении ЛФ и без ЛФ

Опыт				Контроль					
Лейкоциты 10 ⁹ /л крови	%	Т-лимфоциты ЕРОК, абс.к-во	%	Т-активн. лимфоцит. ЕРОК, абс.к-во	Лейкоциты 10 ⁹ /л крови	%	Т-лимфоциты ЕРОК, абс.к-во	%	Т-активн. лимфоцит. ЕРОК, абс.к-во
До облучения									
7.4	51	2040	38	1520	8.4	60	3220	37	1985
После облуч. (сут.)									
2 6.0	50	1800	35	1260	6.5	62	1494	35	857
9 6.1	45	1774	33	1322	3.8	50	800	27	432
15 10.5	50	3045	30	1827	4.2	51	642	31	390
22 8.7	82	3138	31	1186	2.3	54	540	35	348
43 7.8	65	2892	37	1616	11.7	60	2152	39	1418

Таблица 3

Изменение интерферонпродуцирующей активности лейкоцитов крови обезьян при лечении ЛФ и без ЛФ

Срок, сут	Активность интерферона - α ед/мл		Активность интерферона- γ ед/мл	
	опыт с ЛФ	контроль	опыт с ЛФ	контроль
До облучения	640	640	128	128
После облучения				
1	320	320	16	16
2	80	80	16	16
4	80	80	16	8
9	160	40	64	16
15	640	160	64	16
28	640	160	64	16
39	640	80	128	32

Таблица 4

Изменение активности СМЭ мононуклеаров крови обезьян при лечении ЛФ и без ЛФ

Срок, сут	Активность СМЭ, ед.	
	опыт с ЛФ	контроль
До облучения	70	70
После облучения		
7	-	93
10	233	-
30	1167	455

Таблица 5

Влияние ЛФ и Т-активина на показатели иммунореактивности больных с ОЛБ-1

Клинический диагноз	Показатель иммунореактивности организма, $\text{п} \times 10^9/\text{л}$						
	Лейкс-цит	Т-общ.	Т-акт.	Т-тэофил резист	Т-тэофил чувств.	Т-рез.	Лейко-цит
Здоровые лица	$6 \pm 0,3$	$0,82 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,01$	2,4	$1,8 \pm 0,1$
ОЛБ-1	$4,4 \pm 0,3$	$0,75 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,07$	$0,05 \pm 0,01$	8,0	$1,3 \pm 0,1$
ОЛБ-1 + ЛФ	$6,7 \pm 0,7$	$1,18 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,02$	3,7	$2,1 \pm 0,3$
ОБЛ-1 + Т-активин	$4,9 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,01$	3,9	$1,4 \pm 0,1$

Таблица 6

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов крови у лиц, подвергшихся радиационным воздействиям

Показатель фагоцитоза	Здоровые лица	Лица с ОЛБ-1	Лица с ОЛБ-1, леченные с ЛФ	Лица с ОЛБ-1, леченные с Т-активином
ФИ, %	$77 \pm 5,0$	$71 \pm 5,2$	$81 \pm 6,0$	$66 \pm 4,8$
ФЧ, условные единицы	$8,2 \pm 1,6$	$6,1 \pm 0,46$	$9,3 \pm 0,47$	$5,9 \pm 0,64$

Примечание: ФЧ - (фагоцитраное число) - это среднее количество микробов, фагоцитированное одной клеткой.

ФИ - (фагоцитранный индекс) - это % клеток, принявших участие в фагоцитозе.

Влияние ЛФ на гематологические и иммунологические показатели у больных с ОЛБ

Таблица 7

Клинический диагноз	Возраст	Время иссле- дования	Лейкоциты		Т общ. тыс. на 1 мкл	Лимфоциты. тыс. на 1 мкл	Тромбоциты. тыс. на 1 мкл
			тыс. на 1 мкл	тыс. на 1 мкл			
ВСД	25	До получения	4.6	1.65	0.511	0.49	0.26
		После получа- ния ЛФ	6.2	2.07	1.02	0.63	0.21
Контроль (здо- ровый без об- лучения)	24,5		6.5	2.1			
		До получения	3.1	0.76	0.31	0.12	0.24
ОЛБ-1	23	После получа- ния ЛФ	5.2	2.9	0.82	0.42	0.23
Контроль (здо- ровый без об- лучения)	23		6.4	2.07	0.894	0.523	
		До получения					
ОЛБ-2	28	После лече- ния с ЛФ	5.1	1.4	0.756	0.434	0.096
			6.0	2.1	1.3	0.65	0.20
Контроль (здо- ровый без об- лучения)	27						

17

2033180

18

Продолжение табл.

Клинический диагноз	Мониторинг			Нейрофибромы		
	Спонтан	Симптомы ПФ	Симптомы ПФ	Симптомы ПФ	Симптомы ПФ	Симптомы ПФ
ВСД	9	16	4	30	53	56
	12	29	5	69	52	92
Контроль (здо- ровый без об- лучения)	9	38	2	43	13	77
ОЛБ-1	5	6	6	27	35	43
	12	21	46	3,3	70	87
Контроль (здо- ровый без об- лучения)	10	34	54	5,2	14	42
ОЛБ-2	10	14	38	27	32	40
	16	30	46	4,8	48	79
Контроль (здо- ровый без об- лучения)	8	34	52	4,3	13	41
						77
						82
						8,2

Таблица 8

Влияние ЛФ на иммунологические и гематологические показатели у женщин детородного возраста, проживающих во II зоне ($15-40$ кюри/км 2)

Показатель	Количество лейкоцитов в 1 мкл крови $\times 10^3$	R-балки титр	ЦИК, ед.	Ig G	Ig M	Ig A	C ¹
I. Б-я Е., 30 лет до ЛФ	4.9	1:64000	75	11.3	0.7	2.5	-
через 21 день после курса ЛФ	5.8	1:5000	20	12.0	1.3	2.1	-
II. Б-я Т., 27 лет до ЛФ	5.2	-	210	10.7	0.8	2.4	40
через 21 день после курса ЛФ	6.2	-	50	13.4	1.3	2.0	75
III. Норма	-	1:3200 1:64000	до 50	-	-	50	-

Таблица 9

Влияние ЛФ на показатели неспецифической резистентности у родильниц, проживающих во II зоне Брянской области

Родильницы	Роженицы № и д.	R-балки	ЦИК	C ¹ (комплемент)
I. получавшие ЛФ	1) 942	100.000 25.000	170 80	50 75
	2) 1003	100.000 25.000	90 75	50 75
	3) 1001	12.800 3200	30 55	30 40
II.	1) 768	50.000 25.000	35 15	30 75
	2) 834	3200 25.00	25 65	30 30
II. не получали ЛФ	3) 836	1600 12800	10 105	30 30

Примечание. Числитель - данные в день родов, знаменатель - данные через 5 дней
после родов.

Влияние ИЛС на гемолитические показатели при лучевой терапии у онкологических больных (рак молочной железы)

Больной	Масса тела, кг	Стадия заболевания	Сроки исследований	Лейкоциты $\text{млн } 10^9/\text{л}$	ПЯЛ, %	Лимфоциты, абсолютн. к-во	Лимфоциты, %	Лимфоциты, % от исходных данных	Лимфоциты, % от исходных количества
Большак А.	68	III Б	До лучевой терапии	5,2-100%	60	3120	38	1976	100
55 лет. ЛФ не получала	44		В середине курса	7,0-134,6%	68	4760	25	1750	88,5*
			После лучевой терапии	5,4-103,3%	67	3618	25	1350	88,3*
Больная К.	73	III Б	До лучевой терапии	8,0-100%	57	4560	38	3040	100
69 лет. ЛФ не получала	44		В середине курса	6,8-82,5%	75	4950	10	660	21,7*
			После лучевой терапии	5,2-65%	76	3952	20	1040	34,2*
Больная Я.	107	III Б	До лучевой терапии	4,7-110%	80	3760	18	846	100
60 лет. ЛФ не получала	44		В середине курса	4,3-9,5%	81	3483	17	731	86,4*
			После лучевой терапии	3,8-80,8%	74	2812	22	836	98,8

* Помечено процентное содержание клеток крови от исходных данных для каждого больного.

Таблица 11

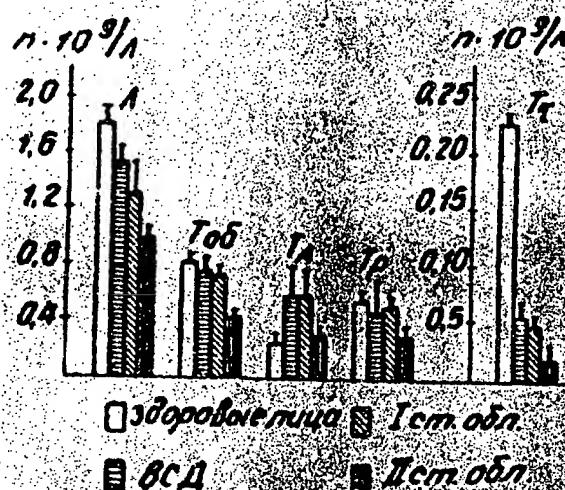
Характеристика больных раком молочной железы и влияние лейкинферона на течение послеоперационной реабилитации

Показатель	Группа сравнения	Группа лейкинферона
Кол-во больных	15	10
Средний возраст, год	53.3 ± 1.6	49.8 ± 2.7
Предоперационное лечение:		
Рентгенотерапия (%)	13 (87)	8 (80)
Рентгенотерапия + химиотерапия	2 (13)	2 (20)
Вид операции (%)		
по Холстеду	13 (87)	9 (90)
из них с овариоэктомией	5 (38,5)	3 (30)
по Пирогову	2 (13)	1 (10)
Количество случаев с нагноением швов (%)	4 (26,7)	1 (10)
Средняя продолжительность нагноений, день	23.8 ± 2.7	20
Количество случаев лимфореи (%)	10 (66,7)	3 (30,0)
Средняя продолжительность лимфореи, день	25.9 ± 2.8	16.0 ± 3.8
Характер заживления:		
первичным натяжением (%)	11 (73,3)	9 (90)
средний срок снятия швов, день	15.3 ± 1.0	11.9 ± 0.6
вторичным натяжением (%)	4 (26,7)	1 (10)
средний срок снятия швов, день	21.8 ± 0.9	18,0
Число больных с лихорадочной реакцией (%)	8 (53,3)	3 (30,0)
Средняя продолжительность лихорадки, день	11,5	5,3
Общая продолжительность послеоперационной реабилитации, день	29.6 ± 0.2	19.3 ± 2.5

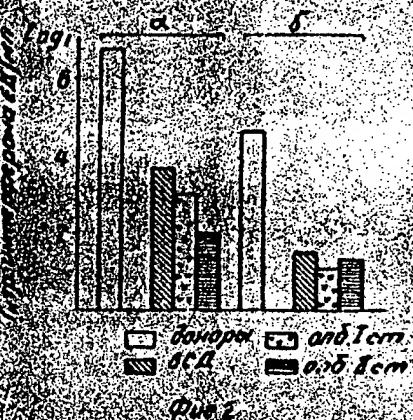
Формула изобретения

СПОСОБ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ЛУЧЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ, включающий введение иммуномодулятора, отличающийся тем, что с целью сокра-

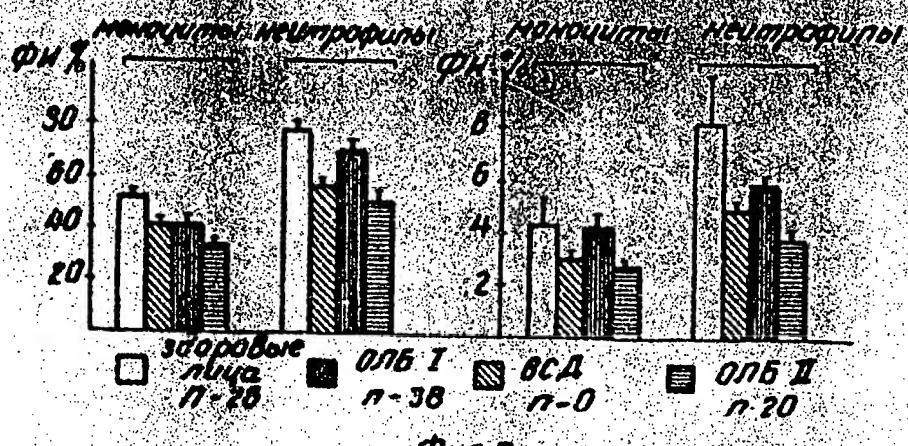
щения сроков реабилитации и снижения осложнений в качестве иммуномодулятора вводят лейкинферон для инъекций внутримышечно.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Редактор Г.Пилипенко

Составитель В.Кузнецов
Техред М.Моргентал

Корректор М.Куль

Заказ 157

Тираж

Подписьное

НПО "Поиск" Роспатента
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101